

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/006017

International filing date: 30 March 2005 (30.03.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-107084
Filing date: 31 March 2004 (31.03.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 12 May 2005 (12.05.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 3 月 3 1 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 1 0 7 0 8 4

パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号

The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

J P 2 0 0 4 - 1 0 7 0 8 4

出 願 人
Applicant(s): マナック株式会社

2 0 0 5 年 4 月 2 0 日

特許庁長官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】 特許願
【整理番号】 KP-10988
【提出日】 平成16年 3月31日
【あて先】 特許庁長官殿
【発明者】
 【住所又は居所】 岡山県岡山市絵図町9－37－10
 【氏名】 木村 勝
【発明者】
 【住所又は居所】 岡山県岡山市福泊177－28
 【氏名】 岩垣 博巳
【発明者】
 【住所又は居所】 岡山県岡山市弓之町10－19
 【氏名】 常長 満
【発明者】
 【住所又は居所】 広島県福山市箕沖町92番地 マナック株式会社 箕沖工場内
 【氏名】 井上 進介
【特許出願人】
 【識別番号】 000113780
 【氏名又は名称】 マナック株式会社
【代理人】
 【識別番号】 100078662
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 津国 肇
 【電話番号】 03(3502)7212
【選任した代理人】
 【識別番号】 100075225
 【弁理士】
 【氏名又は名称】 篠田 文雄
【手数料の表示】
 【予納台帳番号】 023836
 【納付金額】 21,000円
【提出物件の目録】
 【物件名】 特許請求の範囲 1
 【物件名】 明細書 1
 【物件名】 要約書 1
 【包括委任状番号】 9711310

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤。

【請求項 2】

制癌又は細胞の突然死誘発のための、請求項 1 記載の発生剤。

【請求項 3】

癌細胞が存在する部位の環境下で熱及び／又は一重項酸素を発生する、請求項 1 又は 2 記載の発生剤。

【請求項 4】

細胞への取り込みが促進されている、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項記載の発生剤。

【請求項 5】

有機過酸化物がイミダゾール誘導体の過酸化物である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の発生剤。

【請求項 6】

化学発光物質がジオキセタン化合物である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項記載の発生剤。

【請求項 7】

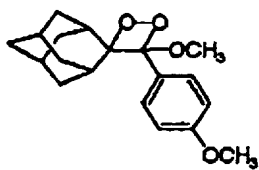
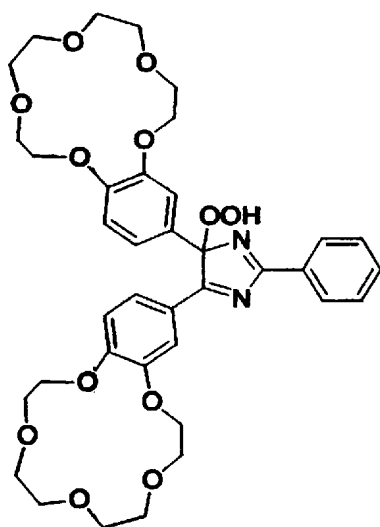
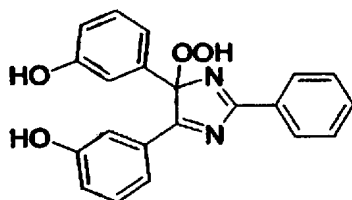
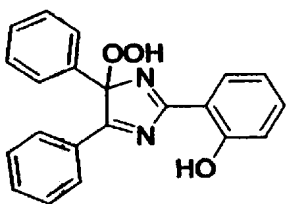
熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む癌の治療用医薬組成物。

【請求項 8】

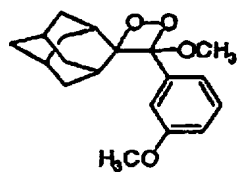
熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む細胞の突然死を誘発するための医薬組成物。

【請求項 9】

【化 1】



又は



で示される化合物。

【書類名】明細書

【発明の名称】有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱又は一重項酸素の発生剤及び癌治療用組成物

【技術分野】

【0001】

本発明は、有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱又は一重項酸素の発生剤及び従来とは全く異なる熱又は一重項酸素で制癌効果を発現する医薬組成物に関するものである。

【背景技術】

【0002】

従来から、癌の治療法としては、一般的に、アルキル化剤である制癌剤を用いる方法や光を用いて一重項酸素を発生させる方法などがある。しかし、これらの方法では、癌細胞による耐性が出来やすいとか副作用が強いなどという欠点があった。また、従来行なわれている熱療法は、温泉などで暖めるなど癌細胞に直接働きかけるものではない。

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0003】

したがって、本発明の目的は、従来の制癌剤に比べ、上記の副作用、耐性が出来にくく、患者への負担を軽減できる癌治療剤を提供することである。

【課題を解決するための手段】

【0004】

本発明は、（１）有機過酸化物又は化学発光化合物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤である。

本発明は、（２）制癌又は細胞の突然死誘発のための、上記（１）記載の発生剤である。

本発明は、（３）癌細胞が存在する部位の環境下で熱及び／又は一重項酸素を発生する、上記（１）又は（２）記載の発生剤である。

本発明は、（４）細胞への取り込みが促進されている、上記（１）～（３）のいずれか１項記載の発生剤である。

本発明は、（５）有機過酸化物がイミダゾール誘導体の過酸化物である、上記（１）～（４）のいずれか１項記載の発生剤である。

本発明は、（６）化学発光物質がジオキセタン化合物である、上記（１）～（４）のいずれか１項記載の発生剤である。

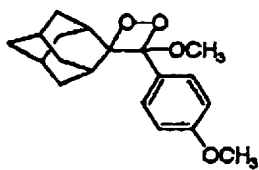
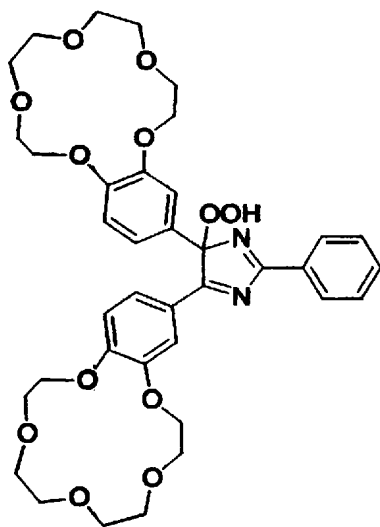
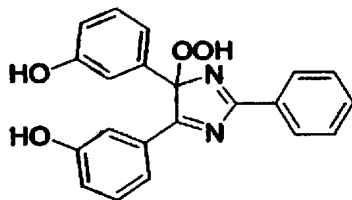
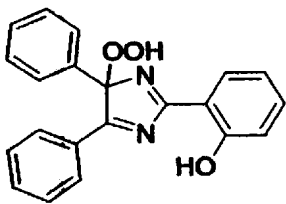
本発明は、（７）熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む癌の治療用医薬組成物である。

本発明は、（８）熱及び／又は一重項酸素を発生する有機過酸化物又は化学発光化合物を含む細胞の突然死を誘発するための医薬組成物である。

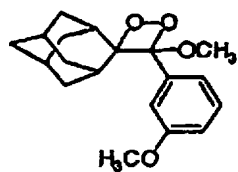
【0005】

本発明は、（９）

【化 2】



又は



で示される化合物である。

【発明の効果】

【0006】

本発明の発熱剤は、20 Kcal/molから90 Kcal/mol程度の反応熱及び／又は約50%程

度の一重項酸素収率を示し、これを含む医薬組成物は、副作用、耐性がでにくく、患者への負担が少なく、高い制癌活性を示す。

【発明を実施するための最良の形態】

【0007】

本発明における有機過酸化物としては、例えば、ヒドロ過酸化物、過カルボン酸、過酸化ジアルキル、過酸化ジアシル、過酸化エステル、環状過酸化物、有機金属過酸化物、イミダゾール誘導体の過酸化物などが含まれるが、好ましくはイミダゾール誘導体の過酸化物である。

【0008】

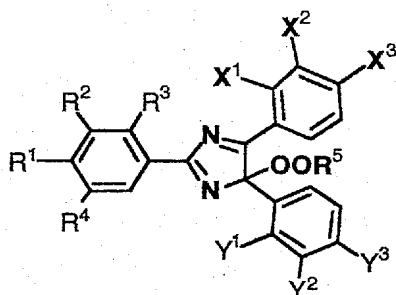
イミダゾール誘導体の過酸化物としては、例えば、イミダゾール類の4-ヒドロペルオキシドと4-シリルペルオキシドが特に好ましく、エンドペルオキシドも含まれる。

イミダゾール誘導体の過酸化物としては、例えば、次の化合物がある。

一般式1：

【0009】

【化3】



【0010】

一般式1において、 R^1 乃至 R^4 は置換基、原子団を表し、それがイミダゾール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるものであれば特に制限を設けない。 R^1 乃至 R^4 はそれぞれ独立に、水素原子又は適宜の置換基を表す。 R^1 乃至 R^4 における置換基としては、例えば、第一級アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの低級アルキル置換アミノ基、フルオロ基、クロロ基、ブロム基、ヨード基などのハロゲン基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基、ホルミル基があげられ、さらには、上記いずれかの置換基に置いて、その水素原子の一以上が上記した別の置換基によってさらに置換されていてもよい。好ましいのは、 R^1 および／若しくは R^2 がヒドロキシル基であるイミダゾール類の過酸化物である。 R^1 が低級アルキル置換アミノ基であるイミダゾール類の過酸化物である場合、そのアルキルアミノ基におけるアルキル基が隣接する炭素原子、例えば R^2 及び／又は R^4 が結合する炭素原子と互いに結合し合い、例えば、ピペリジン環、ユロリジン環等の環構造を形成するものであってもよい。また、 R^1 乃至 R^4 は、互いに同じか異なる単環式又は縮合多環式の複素環基及び芳香族環基であってもよく、それらの複素環基又は芳香族環基は、1以上の置換基を有していても良い。 R^1 乃至 R^4 に於ける複素環基としては、例えば、イミダゾリン環、イミダゾール環、オキサゾリン環、オキサゾール環、イソオキサゾール環、チアゾリン環、チアゾール環、イソチアゾール環、ピロール環、フラン環などが挙げられ、芳香族環基としては、例えばベンゼン環、ナフタレン環、アントラセン環などがあげられる。

【0011】

一般式1において、 R^5 は置換基、原子団を表し、それがイミダゾール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるものであれば特に制限を設けない。例えば、水素原子、トリメチルシリル基、ジメチルヒューブチルシリル基、トリイソプロピルシリル基、アシル基など加水分解条件ではずれる官能基が挙げられる。

【0012】

一般式1において、 X^1 、 X^2 、および X^3 は、置換基、原子団を表し、それがイミダゾ

ール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるもので有れば特に制限を設けない。例えば、第一級アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの低級アルキル置換アミノ基、フルオロ基、クロロ基、ブロム基、ヨード基などのハロゲン基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基があげられ、さらには、上記いずれかの置換基に置いて、その水素原子の1以上が上記した別の置換基によってさらに置換されていてもよい。

【0013】

一般式1において、 Y^1 、 Y^2 、および Y^3 は、置換基、原子団を表し、それがイミダゾール類の過酸化物の制癌剤としての機能を高めるもので有れば特に制限を設けない。例えば、第一級アミノ基、メチルアミノ基、ジメチルアミノ基などの低級アルキル置換アミノ基、フルオロ基、クロロ基、ブロム基、ヨード基などのハロゲン基、ヒドロキシ基、カルボキシ基、シアノ基、ニトロ基があげられ、さらには、上記いずれかの置換基に置いて、その水素原子の1以上が上記した別の置換基によってさらに置換されていてもよい。

【0014】

本発明における一般式1の化合物は、熱及び一重項酸素を発生する。

【0015】

本発明における化学発光化合物として、ホタルルシフェリン、海ホタルルシフェリン、ルミノール、アクリジン、ルシゲニン、ジオキセタン化合物などが挙げられるが、好ましくはジオキセタン化合物である。

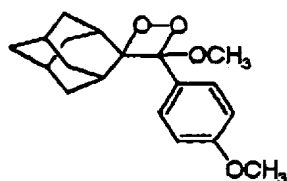
【0016】

ジオキセタン化合物としては、例えば、テトラアルキルジオキセタン、ジオキセタノン、ジオキセタジオン化合物などを挙げることができる。

【0017】

好ましいジオキセタン化合物として

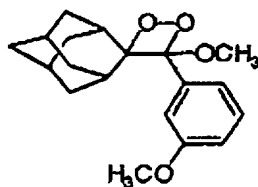
【化4】



で示される3-(2'-スピロアダマンタン)-4-メトキシ-4-(4''-メトキシ)フェニル-1,2-ジオキセタン；及び

【0018】

【化5】



で示される3-(2'-スピロアダマンタン)-4-メトキシ-4-(3''-メトキシ)フェニル-1,2-ジオキセタンが挙げられる。

【0019】

本発明における化学発光物質は、熱を発生する。

【0020】

本発明において、過酸化イミダゾール誘導体又はジオキセタン化合物を含む発熱剤又は制癌剤は、20 Kcal/molから90 Kcal/mol程度の反応熱を発生する。また一重項酸素は高

いもので収率が50%程度である。大腸癌のセルラインを用いMTT抗腫瘍感受性試験を行ったところ過酸化イミダゾール誘導体で培養時間48時間で50-100 $\mu\text{M}/\text{cm}^2$ で急激に効果を現し市販のMMCと同程度の11%生存率という高い抗腫瘍性を示す。

【0021】

イミダゾール類の4-ヒドロペルオキシドと4-シリルペルオキシドから生成する化合物は、通常無毒と考えられる、相当するアミジン類、イミダゾール類及び場合によっては細胞活性を有する一重項酸素である。またジオキセタン類から生成する化合物は、相当するケトン類である。したがって、本発明の発熱剤及び医薬組成物は、正常な細胞の失活もしくは死滅による副作用を最小限に留めることが可能である。またこれらは癌細胞に突然死を誘発する特徴を持つ。本発明で治療出来る癌としては、特に限定されないが、例えば、肝臓癌、肺癌、胃癌、大腸癌、皮膚癌、子宮癌などである。

【0022】

本発明において、発熱剤又は医薬組成物を癌細胞に到達させるには、患部への塗布、通常の注射を用いる。さらに、例えば医療用カテーテルをそけい部などから差し込み、血管を通して癌の位置に合わせ、次にカテーテルを通して溶液状の発熱剤又は医薬組成物を送り込む方法もある。また、注射器で直接局所を送り込む方法もあるが、この際なるべく早く癌細胞を死滅させるものが望ましい。

【0023】

本発明においては、有機過酸化物又は化学発光化合物が分解して出来る生成物が代謝されやすい構造を持つことが望ましい。本発明に用いられるイミダゾール誘導体の過酸化物、エンドペルオキシ体もしくはジオキセタン化合物は、これからの生成物が、相当するイミダゾール、アミジン類及びケトン類であり、これらは生体内に拡散しても正常細胞に影響は少ない点で、望ましい。

【0024】

また、イミダゾール誘導体の過酸化物等の有機過酸化物、又はジオキセタン化合物等の化学発光化合物の分解を促進させる為にKOHやNaOHの水溶液、有機塩基であるアミン類や F^- を含む無機塩基を患部に注入して反応を加速させることも可能である。

【0025】

イミダゾール類の過酸化物、エンドペルオキシ体もしくはジオキセタン化合物が分解した生成物が代謝されやすい構造を持つこと、投与される過酸化物の量が少量であることなどが望ましい。

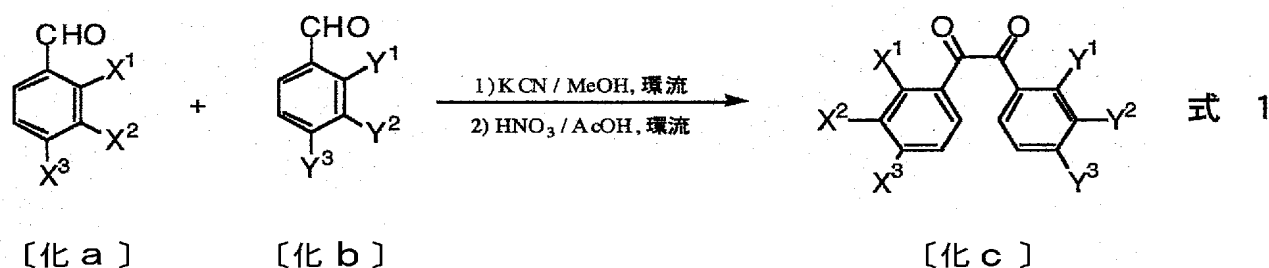
【0026】

本発明における一般式(1)のイミダゾール誘導体の過酸化物は、例えば以下の反応式1、反応式2及び反応式3(及び反応式4)の方法によって合成すること出来る。

【0027】

合成法1(ベンジル類の合成)

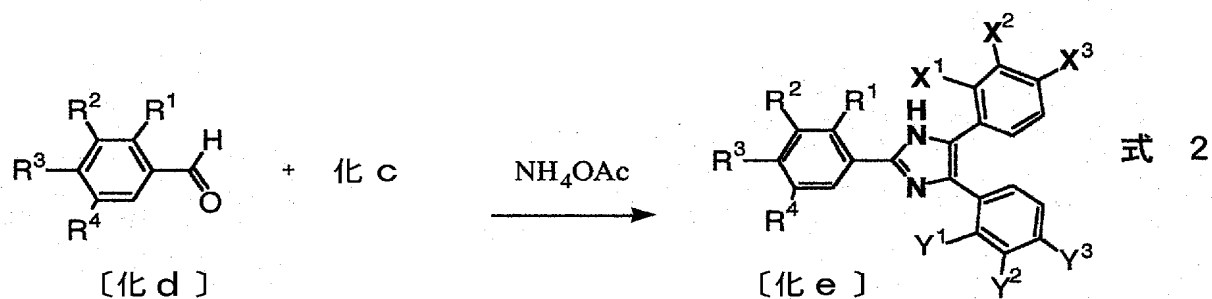
【化6】



【0028】

合成法2(イミダゾールの合成)

【化 7】

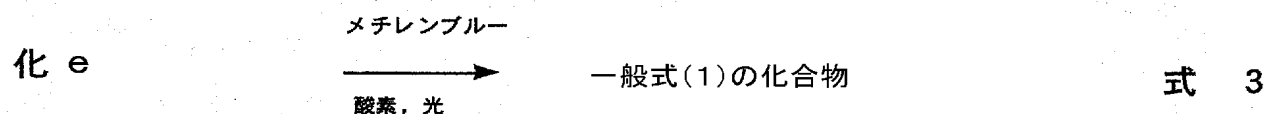


【0029】

合成法 3 (過酸化物の合成)

一般式 (1) のイミダゾール誘導体の過酸化物は、Whiteらの方法で反応式 3 の通り反応を行うと一般的に X と Y に異なる置換基がある場合も含めて合成できる。

【化 8】

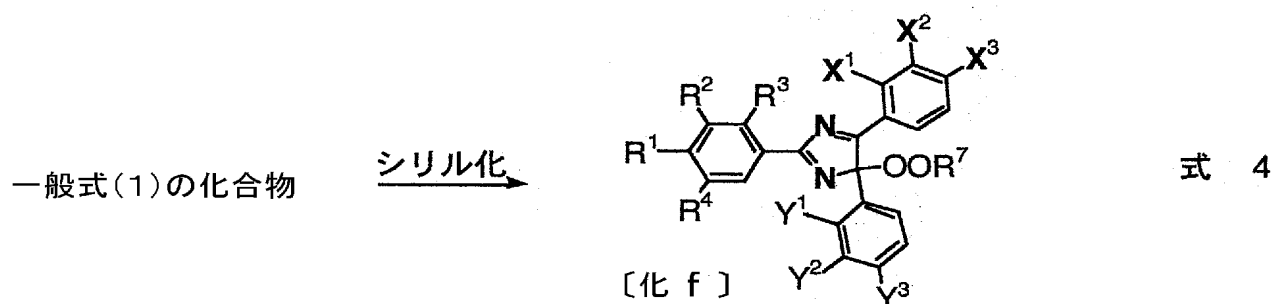


【0030】

合成法 4 (アルキルシリル誘導体の合成)

一般式 (1) の過酸化物のトリアルキルシリル誘導体は、反応式 4 に示す通りの反応によって合成できる。

【化 9】



(式中、R⁷は、トリアルキルシリル基であり、アルキル基は、C₁~C₆、特に C₁~C₄ の直鎖又は分岐鎖アルキル基である)

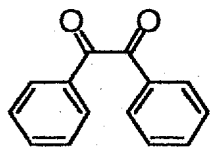
【実施例】

【0031】

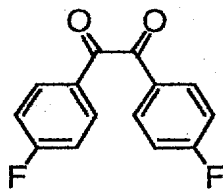
本発明を以下に実施例及び試験例を用いて説明するが、本発明はこれに限定されるものではない。

【0032】

実施例 1



〔化 g〕



〔化 h〕

【0033】

原料となるベンジル類は反応式 1 に従い、対応するベンズアルデヒドのベンゾイン縮合、次いで硝酸酸化により合成した。対照的な〔化 g〕は Davidson らの方法で (Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, J. *Org. Chem.* 1937, 2, 319) また〔化 h〕は Lutz らの方法で (Lutz, R. E.; Murphey, R. S. *J. Am. Chem. Soc.* 1949, 71, 478) 合成した。

【0034】

実施例 2

イミダゾール誘導体は、Davidson らの方法を用いて反応式 2 の通り合成した (Davidson, D.; Weiss, M.; Jelling, J. *Org. Chem.* 1937, 2, 319.)。酢酸中で〔化 g〕又は〔化 h〕と 1 当量あるいはやや過剰量の対応する置換ベンズアルデヒド、10 当量の酢酸アンモニウムを 4～5 時間還流した後、常法で処理し、再結晶で精製し相当するイミダゾール (下に示す化合物) を良い収量 (50～80%) で得た。それぞれのスペクトルデータ等を以下に示す。

【0035】

2, 4, 5-トリフェニルイミダゾール (D. Davidson, M. Weiss, and M. Jelling, *J. Org. Chem.*, 1937, 2, 319.): 無色針状; mp 282.5–283°C; IR (KBr) 1613 (C=N) cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.13–7.60 (m, 13H), 8.08 (d, $J=8.3$ Hz, 2H), 12.7 (s, 1H); UV-vis λ_{max} (EtOH) 303 (log ϵ 4.42) nm; MS (FAB) m/z 297 (M^++1); HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2$ 297.1392, Found 297.1424; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2$: C, 85.11; H, 5.44; N, 9.45. Found: C, 85.08; H, 5.48; N, 9.43.

【0036】

4, 5-ビス (4-フルオロフェニル) - 2 - (4-ジメチルアミノフェニル) イミダゾール: 無色針状; mp 232–233°C; IR (KBr) 1620 (C=N) cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.01 (s, 6H), 6.71 (br s, 2H), 7.00 (br s, 4H), 7.45 (br s, 4H), 7.83 (br s, 2H); UV-vis λ_{max} (CH_2Cl_2) 230 (log ϵ 4.1), 323 (4.5) nm; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3$: C, 73.58; H, 5.10; N, 11.19. Found

【0037】

2 - (4-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジフェニルイミダゾール [A. H. Cook, D. G. Jones; *J. Chem. Soc.*, 278 (1941)]: 無色針状; mp 273–275°C; ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.84 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 7.20–7.59 (m, 10H), 7.88 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 9.70 (s, 1H), 12.4 (s, 1H); IR (KBr) ν_{max} 3162 (O-H), 1613 (C=N), 1493, 1466, 1396, 1224, 1180, 839, 766, 739, 698 cm^{-1} ; UV-vis (EtOH) λ_{max} 221 (log $\epsilon=4.27$), 298 (4.43) nm; HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}$ 313.1341 ($\text{M}+\text{H}^+$), Found 313.1341; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{16}\text{N}_2\text{O} \cdot \text{H}_2\text{O}$: C, 76.34; H, 5.49; N, 8.48. Found: C, 76.46; H, 5.69; N 8.23.

【0038】

2 - (3-ヒドロキシフェニル) - 4, 5-ジフェニルイミダゾール (F. R. Japp, H. H. Robinson; *Chem. Ber.*, 15, 1269 (1882)): 無色板状; mp 273–275°C; ^1H NMR (200 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ 6.77 (d, $J=7.2$ Hz, 1H), 7.16–7.58 (m, 13H), 9.55 (s, 1H), 12.6 (s, 1H); IR (KBr) ν_{max} 3380 (O-H), 1593 (C=N), 1483, 1448, 1400, 1352, 1230, 1193, 791, 764, 729, 696 cm^{-1} ; UV-vis (EtOH) λ_{max} 222 (log $\epsilon=4.43$), 304 (4.43) nm; HRMS (FAB) Calc

d for $C_{21}H_{17}N_2O$ 313.1341 ($M+H^+$), Found 313.1342; Anal. Calcd for $C_{21}H_{16}N_2O$: C, 80.75; H, 5.16; N, 8.97. Found: C, 80.65; H, 5.19; N, 8.92.

【0039】

2-(4-アミノフェニル)-4,5-ジフェニルイミダゾール (Kallel & Co. Akt.-Ges. Ger., 1956, 950, 618.): 無色針状; mp 253-256°C (文献値 180°C); IR (KBr) 3360 (N-H), 1613 (C=N) cm^{-1} ; 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 5.23 (s, 2H), 6.48 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 7.25 (m, 10H), 7.60 (d, $J=8.5$ Hz, 2H), 12.4 (br s, 1H); UV-vis λ_{max} (EtOH) 309 (log ϵ 450) nm; MS (FAB) m/z 312 (M^++1 ; 100%); HRMS (FAB) Calcd for $C_{21}H_{18}N_3$ 312.1501, Found 312.1483; Anal. Calcd for $C_{21}H_{17}N_3 \cdot 2/3H_2O$: C, 77.99; H, 5.71; N, 12.99. Found: C, 77.77; H, 5.73; N, 13.01.

【0040】

2-(4-ニトロフェニル)-4,5-ジフェニルイミダゾール: 黄色針状; mp 255-257°C; IR (KBr) 1603 (C=N), 1518 (NO_2), 1342 (NO_2) cm^{-1} ; 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 7.35 (m, 10H), 8.09 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.32 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 9.60 (s, 1H); UV-vis λ_{max} (EtOH) 222 (log ϵ 4.28), 255 (420), 386 (4.29) nm; MS (FAB) m/z 342 (M^++1 ; 100%); Anal. Calcd for $C_{21}H_{15}N_3O_2$: C, 73.89; H, 4.43; N, 12.31. Found: C, 73.87; H, 4.48; N, 12.24.

【0041】

2-(4-ホルミルフェニル)-4,5-ジフェニルイミダゾール (B. Radziszewskii, Ber., 1877, 10, 70.): 黄色針状; mp 244-245.5°C; IR (KBr) 2970 (C-H), 1698 (C=O), 1607 (C=N), 837, 766, 696 cm^{-1} ; 1H NMR (200MHz, $CDCl_3$) δ 7.19-7.68 (m, 10H), 7.97 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 8.10 (d, $J=8.4$ Hz, 2H), 10.05 (s, 1H); UV-vis λ_{max} (EtOH) 243 (log ϵ 4.14), 301 (3.94), 359 (4.24) nm; MS (FAB) m/z 325 (M^++1); HRMS (FAB) $C_{22}H_{16}N_2O$ 325.1341, Found 325.1311; Calcd for Anal. Calcd for $C_{22}H_{16}N_2O$: C, 81.46; H, 4.97; N, 8.64. Found: C, 81.21; H, 5.02; N, 8.58.

【0042】

2-(2',4',6'-トリメチルフェニル)-4,5-ジフェニルイミダゾール [G. R. Coraor, L. A. Cescon, R. Dessauer, E. F. Silversmith and E. J. Urban J. Org. Chem., 1971, 36 (16), 2262-2267.]: 無色針状; mp 242-243°C; IR (KBr) 2922 (C-H), 1605 (C=N) cm^{-1} ; 1H NMR (500MHz, $CDCl_3$) δ 2.23 (s, 6H), 2.32 (s, 3H), 6.93 (s, 2H), 7.32 (br s, 6H), 7.47 (br s, 2H), 7.69 (br s, 2H), 8.81 (br s, 1H); UV-vis λ_{max} (EtOH) 222 (log ϵ 4.39), 284 (4.17) nm; MS (FAB) m/z 339 (M^++1); HRMS (FAB) Calcd for $C_{24}H_{23}N_2$ 339.1861, Found 339.1860; Anal. Calcd for $C_{24}H_{23}N_2 \cdot 1/2H_2O$: C, 82.96; H, 6.67; N, 8.06. Found: C, 83.07; H, 6.86; N, 7.93.

【0043】

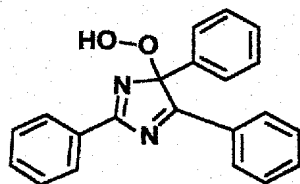
実施例 3

イミダゾール誘導体の過酸化物を反応式 3 に従って White らの方法 (E. H. White and M. J. C. Harding, Photochem. Photobiol., 1965, 4, 1129-1155) で合成した。

【0044】

-78°C において、実施例 2 で得た各種イミダゾール誘導体をジクロロメタンに溶かし、増感剤としてメチレンブルーを数滴加え、酸素を吹き込みながら太陽灯を 4~6 時間照射した。反応終了後の反応混合物に直ちにアルコールを加え、低温 (15°C 以下) でジクロロメタンを留去することにより、単離した。結晶をアルコールで洗うことにより、高純度、高収率で下記の過酸化物 (化 A~化 L) を得た。

【0045】



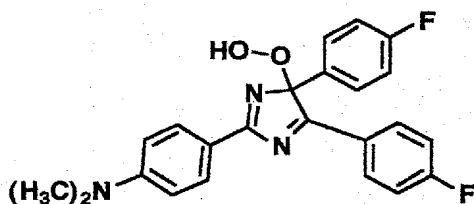
【化 A】

【0046】

4-ヒドロペルオキシ-2,4,5-トリフェニル-4H-イソイミダゾール (E.H. White and M.J.C. Harding, Photochem. Photobiol., 1965, 4, 1129-1155.): 無色粉末; mp 108-110°C (dec.) (lit.¹¹⁾, 110°C); IR (KBr) 1613 (C=N) cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 7.22 (t, $J=7.8$ Hz, 2H), 7.30-7.37 (m, 4H), 7.48 (dd, $J=7.5, 5.5$ Hz, 2H), 7.52 (t, $J=7.5$ Hz, 2H), 7.59 (t, $J=7.5$ Hz, 1H), 7.95 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 8.38 (d, $J=7.5$ Hz, 2H), 13.62 (br s, 1H); ^{13}C NMR (67 MHz, DMSO-d_6) δ 107.3 (s), 124.5 (d), 128.0 (d), 128.6 (d), 128.7 (d), 128.9 (d), 129.1 (d), 129.5 (d), 129.6 (d), 131.3 (s), 132.1 (d), 132.8 (d), 137.9 (s), 169.6 (s), 193.9 (s); UV-vis λ_{max} (EtOH) 228 (log ϵ 4.25), 281 (4.32) nm; MS (FAB) m/z 329 (M^++1); HRMS (FAB) Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$ 329.1265, Found 329.1290; Anal. Calcd for $\text{C}_{21}\text{H}_{17}\text{N}_2\text{O}_2$: C, 76.81; H, 4.91; N, 8.53. Found: C, 76.45; H, 4.94; N, 8.43.

【0047】

【化 1 2】



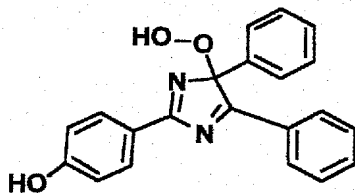
【化 B】

【0048】

4,5-ビス(4-フルオロフェニル)-4-ヒドロペルオキシ-2-(4-ジメチルアミノフェニル)-4H-イソイミダゾール (M. Kimura, H. Nishikawa, H. Kura., H. Lim, and E.H. White, CHEMISTRY LETTERS, 1993, 505-508): オレンジ粉末; mp 125-128°C (dec.); IR (KBr) 1603 (C=N) cm^{-1} ; ^1H NMR (500 MHz, CDCl_3) δ 3.01 (s, 6H), 6.42 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 6.99 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.17 (t, $J=8.8$ Hz, 2H), 7.44 (dd, $J=8.8, 5.3$ Hz, 2H), 7.88 (d, $J=8.9$ Hz, 2H), 8.35 (dd, $J=8.8, 5.3$ Hz, 2H), 12.82 (br s, 1H); UV-vis λ_{max} (CH_2Cl_2) 229 (log ϵ 4.1), 307 (4.2), 402 (4.1) nm; Anal. Calcd for $\text{C}_{23}\text{H}_{19}\text{F}_2\text{N}_3\text{O}_2$: C, 67.81; H, 4.70; N, 10.31. Found: C, 67.35; H, 4.66; N, 10.12.

【0049】

【化 1 3】



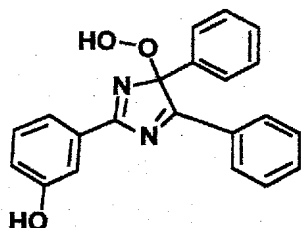
【化 C】

【0050】

4-ヒドロペルオキシ-2-(4-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジフェニル-4H-イミダゾール：288mgの原料を太陽光灯バブリング酸素の3時間の照射による反応で、淡黄色結晶として得た(241mg, 76%)。mp 125-127°C (dec.); ¹H NMR (300MHz, DMSO-d₆) δ 6.93 (d, J=8.5Hz, 2H), 7.20-7.63 (m, 8H), 8.08 (d, J=7.3Hz, 2H), 8.17 (d, J=8.5Hz, 2H), 10.2 (s, 1H), 12.2 (br s, 1H); IR (KBr) ν_{max} 3396 (O-H), 1607 (C=N), 1510, 1437, 1319, 1278, 1170, 1087, 849, 754, 681 cm⁻¹; UV-vis (DMSO) λ_{max} 295 (log ε = 4.29) nm; HRMS (FAB) Calcd for C₂₁H₁₇N₂O₃ 345.1239 (M+H⁺), Found 345.1252; Anal. Calcd for C₂₁H₁₆N₂O₃ · 1/2H₂O: C, 71.38; H, 4.85; N, 7.93. Found: C, 71.19; H, 4.88; N, 7.72.

【0051】

【化14】



〔化D〕

【0052】

この化合物は、399mgの原料を太陽光灯バブリング酸素の3時間の照射による反応で淡黄色結晶として得た(245mg, 72%)。

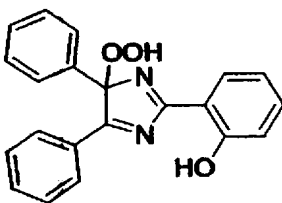
【0053】

【表1】

mp 111-113 °C (dec.); ¹H NMR (300 MHz, CDCl₃) δ 6.87 (ddd, J = 7.8, 2.6, 1 Hz, 1H), 7.13 (t, J = 7.8 Hz, 1H), 7.29-7.63 (m, 10H), 8.33 (m, J = 7.7 Hz, 2H), 13.7 (s, 1H); IR (KBr) ν_{max} 3360 (O-H), 1613 (C=N), 1508, 1450, 1284, 780, 758, 743, 689 cm⁻¹; UV-vis (CH₂Cl₂) λ_{max} 288 (log ε = 4.29) nm; HRMS (FAB) Calcd for C₂₁H₁₇N₂O₃ 345.1239 (M+H⁺), Found 345.1207; Anal. Calcd for C₂₁H₁₆N₂O₃ · 1/2H₂O: C, 71.38; H, 4.85; N, 7.93. Found: C, 71.38; H, 4.87; N, 7.76.

【0054】

【化15】



〔化E〕

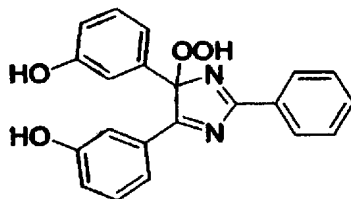
4-ヒドロペルオキシ-2-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジフェニル-4H-イソイミダゾール

【0055】

CH₂Cl₂ (60 ml) 中の2-(2-ヒドロキシフェニル)-4,5-ジフェニルイミダゾール (420 mg, 1.34 mmol) と MeOH (1 ml) 中の触媒量のメチレンブルーをO₂雰囲気下、-78°Cで7時間太陽光灯で照射した。反応はTLCで追跡した。反応完結後、増感剤をシリカゲルシリンジカラムクロマトグラフィー (CH₂Cl₂) により除去した。触媒を減圧下で濃縮し乾燥した。標題化合物を紫色結晶 (346 mg, 75%) として得た。

【 0 0 5 6 】

【 化 1 6 】



〔 化 F 〕

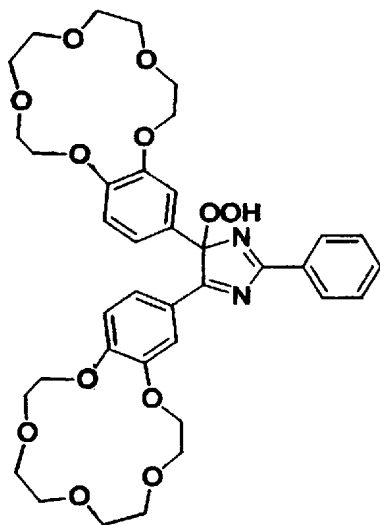
4-ヒドロペルオキシ-4,5-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-2-フェニル-4H-イソイミダゾール

【 0 0 5 7 】

CH₂Cl₂及びMeOH中の4,5-ビス(3-ヒドロキシフェニル)-2-フェニルイミダゾール(100mg, 0.305mmol)とアダクトポリマーローズベンガル(500mg)をO₂雰囲気下-78℃で3時間太陽光灯で照射した。反応をTLCで追跡した。反応完結後、増感剤をろ過で除去した。触媒を減圧下で濃縮し、残渣を乾燥した。標題化合物を無色結晶(95mg, 86%)として得た。

【 0 0 5 8 】

【 化 1 7 】



〔 化 G 〕

ビス(クラウンエーテル)イオフィンペルオキシド：黄色結晶

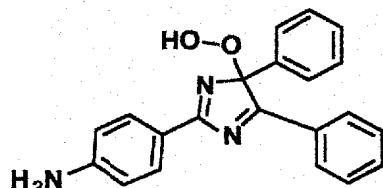
【 0 0 5 9 】

【 表 2 】

ビス(クラウンエーテル)イオフィンペルオキシド：黄色結晶；mp 99-101℃；¹H NMR (500 MHz, CDCl₃): δ 13.61 (bs, 8.00 (m, 2H), 7.96 (d, 1H, J = 2.0 Hz), 7.89 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.5 Hz), 7.40 (bs, 1H), 7.35-7.30 (m, 1H), 7.24-7.20 (m, 2H), 6.91 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 6.74 (dd, 1H, J = 2.0 Hz, 8.5 Hz), 6.69 (d, 1H, J = 8.5 Hz), 4.30-4.20 (m, 4H), 4.15-4.05 (m, 4H), 3.97-3.92 (m, 4H), 3.86 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 3.82 (t, 2H, J = 4.5 Hz), 3.80-3.75 (m, 8H), 3.75-3.69 (m, 8H)

【 0 0 6 0 】

【化 18】



〔化 H〕

2-(4-アミノフェニル)-4-ヒドロペルオキシ-4,5-ジフェニル-4H-イソイミダゾール

【0061】

【表 3】

(E.Vedejs, and P.L.Fuchs, *J. Org. Chem.*, 1971, 36, 366-367.): 黄色粉末 ;

mp 147-149°C (dec.); IR (KBr) 3376 (N-H), 1603 (C=N), 762, 692 cm⁻¹; ¹H NMR

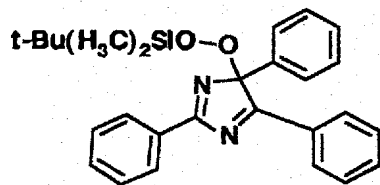
(500 MHz, CDCl₃) δ 4.02 (br s, 2H), 6.54 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 7.29 (m, 3H), 7.42-7.49 (m, 4H), 7.55 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H),

7.93 (d, *J* = 9.0 Hz, 2H), 8.32 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H); UV-vis λ_{max} (EtOH) 209 (log ε 4.33), 300 (4.20), 376 (3.95) nm; MS

(FAB) *m/z* 344 (M⁺+1)

【0062】

【化 19】



〔化 I〕

4-tert-ブチルジメチルシリルペルオキシ-2,4,5-トリフェニル-4H-イソイミダゾール、無色粉末 ;

【0063】

【表 4】

mp 93.5-96.0 °C; IR (KBr) 2960 (C-H), 1618 (C=N), 886, 826 (Si-O) cm⁻¹;

¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 0.145 (s, 3H), 0.197 (s, 3H), 0.843 (s,

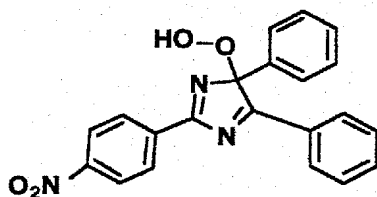
9H), 7.25-7.29(m, 3H), 7.30-7.35 (m, 2H), 7.43 (t, *J* = 8.0 Hz, 2H), 7.49-7.58 (m, 4H), 8.22 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.48 (d,

J = 7.0 Hz, 2H); UV-vis λ_{max} (CH₂Cl₂) 232 (log ε 4.22), 243 (4.20), 279 (4.30) nm; MS (FAB) *m/z* 443 (M⁺+1); HRMS

(FAB) calcd for C₂₇H₃₁N₂O₂Si 443.2155, Found 443.2139; Anal. Calcd for C₂₇H₃₀N₂O₂Si · 1/2H₂O: C, 71.80; H, 6.92; N, 6.20. Found: C, 72.06; H, 6.80; N, 6.17.

【0064】

【化 20】



〔化 J〕

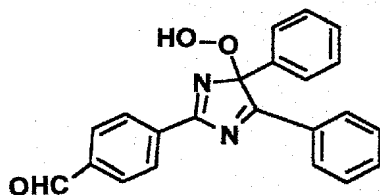
【 0 0 6 5 】

【 表 5 】

淡黄色粉末; mp 148-159°C (dec.); IR (KBr) 1524 (NO₂), 1350 (NO₂) cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.32-7.38 (m, 3H), 7.43 (dd, *J* = 8.4, 2.0 Hz, 2H), 7.55 (t, *J* = 8.1 Hz, 2H), 7.65 (t, *J* = 8.1 Hz, 1H), 8.08 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 9.2 Hz, 2H), 8.37 (d, *J* = 8.1 Hz, 2H), 12.9 (s, 1H); UV-vis λ_{max} (EtOH) (log ε) nm: MS (FAB) *m/z* 374 (M⁺+1); Anal. Calcd for C₂₁H₁₃N₃O₄·1/4H₂O: C, 66.75; H, 4.13; N, 11.12. Found: C, 66.73; H, 4.00; N, 11.13.

【 0 0 6 6 】

【 化 2 1 】



〔化 K〕

2-(4-ホルミルフェニル)-4,5-ジフェニル-4H-イソイミダゾール

【 0 0 6 7 】

【 表 6 】

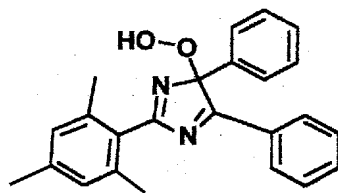
[M. Kimura, M. Tsunenaga, T. Koyama, H. Iga,

R. Aizawa, Y. Tachi, and Y. Naruta, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine, 1, C8 30-34(2002)]:

淡黄色粉末; mp 97.0-98.5°C (dec.); IR (KBr) 1705 (C=O), 1607 (C=N), 835, 690 cm⁻¹; ¹H NMR (500 MHz, CDCl₃) δ 7.31-7.38 (m, 3H), 7.45 (m, 2H), 7.53 (t, *J* = 7.5 Hz, 2H), 7.63 (t, *J* = 7.5 Hz, 1H), 7.75 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.18 (d, *J* = 8.0 Hz, 2H), 8.36 (d, *J* = 7.5 Hz, 2H), 10.02 (s, 1H), 12.69 (br s, 1H); UV-vis λ_{max} (EtOH) 281 (log ε 4.48) nm; HRMS (FAB) Calcd for C₂₂H₁₇N₂O₃ 357.1239, Found 357.1216; Anal. Calcd for C₂₂H₁₆N₂O₃: C, 74.15; H, 4.53; N, 7.86. Found: C, 74.29; H, 4.62; N, 9.44.

【 0 0 6 8 】

【 化 2 2 】



〔化 L〕

4-ヒドロペルオキシ-2-(2',4',6'-トリメチルフェニル)-4,5-ジフェニル-4H-イソイミダゾール

【 0 0 6 9 】

【 表 7 】

[M. Kimura, M. Morioka, M.

Tsunenaga, and Z-Z Hu, ITE Letters on Batteries, New Technologies & Medicine, 1, C25 418-421(2000)]:

無色粉末; mp 157-158.5°C (dec.) (lit.⁷, 158-159.5°C); IR (KBr) 2922 (C-H), 1615 (C=N) cm⁻¹; ¹H NMR (200 MHz, CDCl₃) δ 1.97 (s, 6H), 2.31 (s, 3H), 6.83 (s, 2H), 7.35-7.57 (m, 8H), 8.21 (d, *J* = 7.6 Hz, 2H), 12.40 (br s, 1H); UV-vis λ_{max} (CH₂Cl₂) 229 (log ε 4.07), 297 (4.18) nm; Anal. Calcd for C₂₄H₂₂N₂O₂: C, 77.81; H, 5.99; N, 7.56. Found: C, 77.64; H, 6.07; N, 7.57.

【0070】

実施例4

過酸化物のシリル化はコーリーらの方法を用いた。(E. J. Corey and A. Venkateswaru, J. Am. Chem. Soc., 1972, 94, 6190-6191. G. R. Clark, M. M. Nikaido, C. K. Fair and J. Lin, J. Org. Chem., 1985, 50, 1994-1996.)

【0071】

過酸化物に5当量のtert-ブチルジメチルシリルクロリド、及び触媒量のピリジンを加えさせた後、シリカゲルを用いてクロマトにかけ分離精製した。

【0072】

試験例1

〔制癌効果I〕

細胞障害性の判定はMosmann (Mosmann, T.; Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application proliferation and cytotoxicity assays. J. Immunol. Meth. 65: 55-63, 1983.)らのMTT法を使って以下のように行った：人大腸癌株化細胞を10%FCS添加RPMI 1640培養液中 5×10^3 個/100mlに調整、96穴マイクロプレートにプレーチングし、48時間培養を行った。しかる後、100mlの過酸化物を添加、37℃、5%CO₂の条件下で48時間培養し、MTT assay¹により細胞障害性を判定した。MTT assay：培養終了後、MTT試薬(5mg/ml in PBS)を20mlずつ各wellに添加し、プレート底部に残ったformazanを0.04N HCl加えイソプロパノールで溶解した。試験波長、参考波長630nmでODを測定した。

生存率、%は次式より算出した。生存率=(OD実験値/OD基準)×100(%)；市販のマイトマイトマイシン(MMC)の結果も比較のため含め結果を〔表1〕に示した。

【0073】

表 1

| 制癌剤 | 制癌剤濃度 (μ M/ml) | 癌細胞生存率 % |
|-----|------------------------|-------------|
| 化 A | 1 | 100.1 |
| | 10 | 100.1 |
| | 100 | 78.3 |
| 化 B | 1 | 100.3 |
| | 10 | 93.7 |
| | 100 | 37.0 |
| 化 C | 1 | 91.9 |
| | 10 | 82.2 |
| | 100 | 11.1 |
| 化 D | 1 | 93.3 |
| | 10 | 92.2 |
| | 100 | 71.2 |
| 化 E | 1 | - |
| | 10 | 88.1 |
| | 100 | 11.8 |
| 化 F | 1 | - |
| | 10 | 87.4 |
| | 100 | 42.2 |
| 化 G | 1 | - |
| | 10 | 87.2 |
| | 100 | 48.2 |
| 化 H | 1 | 100.0 |
| | 10 | 97.5 |
| | 100 | 87.4 |
| 化 I | 1 | 97.2 |
| | 10 | 95.9 |
| | 100 | 60.6 |
| MMC | 1 | 65.0 |
| | 10 | 28.0 |
| | 100 | 14.5 |

表 1 により明らかなように、本発明の化 C、化 E 等は市販の MMC と比べて遜色ない制癌効果を 100μ M/L で示している。この結果はこれらの過酸化物が制癌剤として有効である事を示している。

【0074】

試験例 2

〔測定 I〕

過酸化物（化A～化L）の化学発光反応に関する反応熱量、化学発光効率の測定を行った。またこの反応で生ずる一重項酸素の発生効率の目安となるイミダゾールの生成量を測定した。これらの結果を表2にまとめた。

【0075】

反応熱測定：前記化合物の発熱量を示差熱分析装置で測定した。

示差熱分析装置を使い化学発光系過酸化物の固体状態での熱測定を次のように行った。過酸化物2～3mg計り取りアルミのカプセルにつめ、島津製のDSC-50で徐々に80～180℃に昇温しながら発熱量を測定した。

【0076】

化学発光の相対光量測定：過酸化物（化A～化L）の反応熱を固体状態およびメタノール溶液を1NのKOHメタノール溶液を10：1の割合でまぜ浜松ホトニクス製のPMAで光量を測定し、化Aの発光量を基準の1として装置光量を測定した。結果を表2にまとめた。

【0077】

イミダゾールの生成：反応液を液体クロマトにより定量下：展開相セファデックス、展開液＝水：エタノール（1：1）。結果を表2にまとめた。

【0078】

【表9】

表2

| Entry | 溶液反応熱 ^a / kcal/mol | イミダゾール 収率 ^a % | 固体反応熱 / kcal/mol | 固体反応イミ ダゾール収率 ^a % | 相対化学発光 量 ^b |
|-------|----------------------------------|--------------------------------|---------------------|------------------------------------|--------------------------|
| 化A | 53.8 | 13 | 18.7 | 45 | 1 |
| 化B | 66.3 | ～0 | 61.0 | ～0 | 160 |
| 化C | --- ^c | --- ^c | 53.6 | --- ^c | 1.02 |
| 化D | --- ^c | --- ^c | 47.6 | --- ^c | 0.232 |
| 化H | 46.0 | 3 | 35.3 | ～0 | 1.6 |
| 化I | --- ^c | --- ^c | 91.4 | --- ^c | 0.58 |
| 化J | 48.7 | 49 | 52.3 | 50 | 0.60 |
| 化K | 22.4 | 58 | 15.0 | 55 | ～0 |
| 化L | 54.0 | ～0 | 50.5 | ～0 | 2.2 |

a) 1 N KOH/MeOHで反応開始 b) 化Aを基準1としたときの相対発光効率
c) 測定せず。

【0079】

試験例3

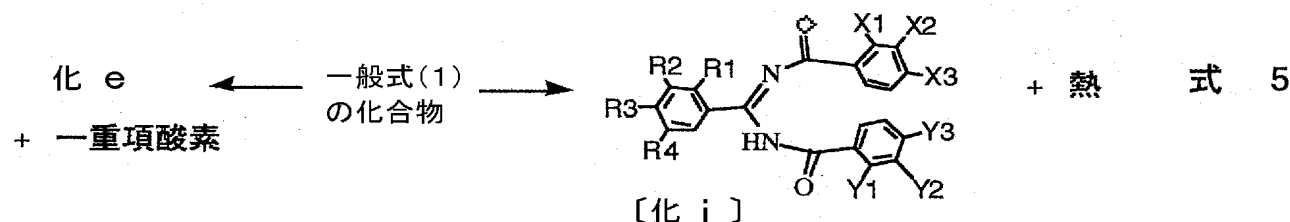
〔反応例〕

一般式(1)の過酸化物は、化学発光反応、およびアルコール溶媒中で下記反応式5の様に反応する。一重項酸素はイミダゾール〔化e〕の生成と対を成し、熱の発生はアミジン〔化i〕の生成と対を成す。

【0080】

〔一重項酸素の確認〕

【化23】



化学発光反応の条件下生成物がどのような成分から成っているかHPLCで行った：測定条件：カラム Intersil ODS-3 (4.6mm×150mm)；溶媒MeOH:H₂O=7:3, rate 1.0ml/min. 反応条件：過酸化物濃度：(5×10⁻³ M/CHCl₃) 1.0ml、塩基濃度：0.5 M KOH/MeOH 0.10ml、反応時間：混合後10分放置して酢酸で中和。一重項酸素は東北電子の赤外分光器で確認し、1,3-ジフェニルベンゾフランベンゾで定量した。しかるに相当するイミダゾール〔化e〕と一重項酸素は同じ生成量となった。化eの生成量を測れば一重項の生成量を正確に求められる。分解生成物は化eとアミジン〔化i〕からなると考えられるが、アミジンは加水分解を受けやすいため直接的に定量出来なかった。化A、化J及び化Kは、特に良い一重項酸素発生剤である事が判る(表2)。

【0081】

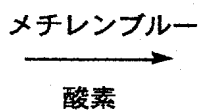
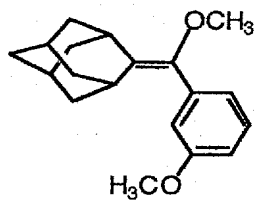
実施例5

〔ジオキセタン類の合成〕

下記化j及び化kをE.F.Ullmanらの方法【United States Patent 3,689,391(1972)】の方法で合成し、以下の反応式6又は7に示すジオキセタン化はイミダゾール誘導体の過酸化に準じておこない、本発明のジオキセタン類(化M及び化N)を合成した。

【0082】

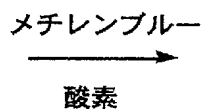
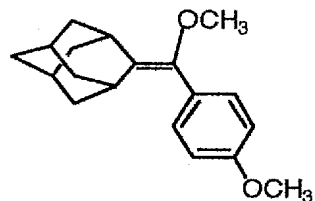
【化 2 4】



化 M

式 6

〔化 j〕



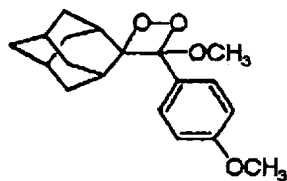
化 N

式 7

〔化 k〕

【 0 0 8 3】

【化 2 5】



〔化 M〕

3-（2'-スピロアダマンタン）-4-メトキシ-4-（4"-メトキシ）フェニル-1,2-ジオキセタン

【 0 0 8 4】

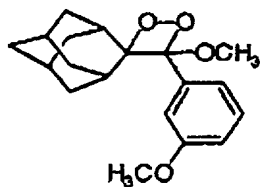
【表 1 0】

¹HNMR (500 MHz,

CDCl₃) 0.97 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.23 (d, *J* = 13.3 Hz, 1H), 1.45 – 1.81 (m, 10H), 1.91 (d, *J* = 12.5 Hz, 1H), 2.17 (s, 1H), 3.02 (s, 1H), 3.21 (s, 3H), 3.84 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 9.0 Hz, 1H), 7.53 (br s, 2H), 7.33 ppm (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); IR (KBr) 2918, 1611, 1512, 1175 cm⁻¹

【 0 0 8 5】

【化 2 6】



〔化 N〕

3-（2'-スピロアダマンタン）-4-メトキシ-4-（3"-メトキシ）フェニル-1,2-ジオキセタン

【 0 0 8 6】

【表 1 1】

¹HNMR (500 MHz, CDCl₃) 1.03 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.24 (d, *J* = 12.0 Hz, 1H), 1.45 – 1.90 (m, 10H), 2.12 (s, 1H), 3.04 (s, 1H), 3.23 (s, 3H), 3.85 (s, 3H), 6.94 (d, *J* = 8.0 Hz, 1H), 7.18 (br s, 2H), 7.33 ppm (t, *J* = 8.0 Hz, 1H); IR (KBr) 2920, 2860, 1586 cm⁻¹

【 0 0 8 7】

試験例 4

〔測定II〕

反応熱測定：前記化合物の発熱量を示差熱分析装置で上記〔測定 I〕に示した通り測定した。ジオキセタン化合物の固体状態での熱測定を次のように行った。ジオキセタン化合物を 2 ～ 3 mg 計り取りアルミのカプセルにつめ、島津製の DSC-50 で徐々に 80 ～ 180℃ に昇温しながら発熱量を測定した。結果は表 3 に示した。

【 0 0 8 8】

試験例 5

〔制癌効果II〕

〔制癌効果 I〕に示した MTT 法で測定した結果を表 3 に示した。

【 0 0 8 9】

【表 1 2】

表 3 ジオキセタン類の反応熱と癌細胞生存率

| Entry | 個体反応熱 / kcal/mol | 細胞生存率 % (100 μM) ^a |
|-------|---------------------|-------------------------------------|
| 化 M | 68.8 | 55 |
| 化 N | 66.8 | 67 |

a MTT 測定 of 化 M 及び 化 N の濃度

【書類名】 要約書

【課題】 MMC の様なアルキル化剤系の制癌剤とは異なる熱及び／若しくは一重項酸素の働きで癌細胞を死滅させ、患者への負担を軽減する新しい癌治療剤として有効な発熱剤や一重項酸素発生剤を提供する。

【解決手段】 イミダゾール誘導体の過酸化物などの有機過酸化物又はジオキセタン化合物等の化学発光化合物を含む熱及び／又は一重項酸素の発生剤又は癌治療剤。

【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 1 1 3 7 8 0

19900822

新規登録

広島県福山市西町 2 丁目 1 0 番 1 号

マナック株式会社